

Altérations géniques

La leucémogénèse implique plusieurs étapes :¹ le blocage de la différenciation d'un progéniteur lymphoïde, puis la prolifération de la cellule ainsi « présélectionnée ». Les processus normaux de la vie cellulaire sont dérégulés par les altérations de nombre (hyperdiploïdie surtout) ou de structure, acquises, séquentielles, de divers gènes. Délétions, mutations, translocations chromosomiques avec apparition de gènes hybrides affectent notamment :
– des tyrosine-kinases : un exemple d'activation oncogénique est représenté par le gène de fusion *BCR-ABL1*, conséquence de la translocation t(9;22) ou chromosome de Philadelphie, conduisant à l'activation constitutive de la fonction enzymatique d'ABL1 (activité

tyrosine-kinase) et à sa délocalisation dans le cytoplasme (anomalie qualitative) ; cette activation entraîne une signalisation aberrante à l'origine du phénotype leucémique ;
– des facteurs de transcription : le gène *c-MYC*, fusionnant avec le locus des chaînes d'immunoglobulines dans les cellules lymphoïdes B sous l'effet d'une translocation t(8;14), s'en trouve hyperexprimé sous sa forme normale (anomalie quantitative) et induit la prolifération tumorale rapide caractéristique de la LAL/LL de type Burkitt. L'implication des gènes de la famille *HOX* est connue de longue date. Plus récemment, il a été observé chez l'adulte comme chez l'enfant de fréquentes mutations des gènes *PAX5* et *IKZF1* dans les leucémies aiguës lymphoblastiques de la

lignée B,^{2,3} et *NOTCH1* dans celles de la lignée T.⁴

Ces anomalies géniques récurrentes éclairent la physiopathologie de la leucémie aiguë lymphoblastique. Certaines d'entre elles ont une connotation pronostique particulière⁴ et guident les options thérapeutiques.

Enfin, et surtout, elles constituent la cible éventuelle d'interventions thérapeutiques : les inhibiteurs de tyrosine-kinases bloquant l'activité de la protéine bcr-abl représentent la première application clinique de thérapie ciblée.

Les lymphoblastes peuvent également présenter un réarrangement physiologique des gènes de synthèse des immunoglobulines (Ig) dans la lignée B, du récepteur pour l'antigène (*T cell receptor* [TCR]) dans la lignée T.

Ce réarrangement est spécifique du clone leucémique.

Gènes hybrides et réarrangements

géniques Ig/TCR constituent ainsi des marqueurs de la cellule leucémique, utilisables dans l'évaluation de la maladie résiduelle au cours du traitement. •

1. Pui C-H, Relling MV, Downing JR. Acute Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med 2004;350:1535-48.
2. Mullighan CG, Goorha S, Radtke I, et al. Genome-wide analysis of genetic alterations in acute lymphoblastic leukemia. Nature 2007;446:758-64.
3. Familiades J, Bousquet M, Lafage-Pochitaloff M, et al. PAX5 mutations occur frequently in adult B-cell progenitor acute lymphoblastic leukemia and PAX5 haploinsufficiency is associated with BCR-ABL1 and TCF3-PBX1 fusion genes: a GRAALL study. Leukemia 2009;23:1989-98.
4. Asnafi V, Buzyn A, Le Noir S, et al. NOTCH1/FBXW7 mutation identifies a large subgroup with favorable outcome in adult T-cell acute lymphoblastic leukemia (T-ALL): a group for research on adult acute lymphoblastic leukemia (GRAALL) study. Blood 2009;113:3918-24.

servé en tumorotheque. La Société française d'hématologie considère dans ses recommandations² les analyses cytologique, immunophénotypique, cytogénétique comme obligatoires. Le phénotype immunologique est étudié par un panel d'anticorps codifié (dont l'anti-CD10; pour la lignée B, les anti-CD19 et 20 ; pour la lignée T, les anti-CD2, 3 et 5), et exprimé selon la classification de l'*European Group for the Immunological Characterization of Leukemias* (EGIL),³ en B ou T, et I, II, II ou IV selon le degré croissant de maturité. Les analyses moléculaires par *polymerase chain reaction* pour rechercher des transcrits de fusion, pour déterminer des réarrangements des gènes d'immunoglobuline-récepteur des cellules T, et pour caractériser des mutations géniques (séquençage) sont recommandées. Le calendrier d'obtention des résultats est

impératif : la LAL/LL de Burkitt doit en effet faire l'objet d'une prise en charge spécifique dans les 24 heures, dès le diagnostic cytologique et phénotypique (cellules B, CD20+, présence de chaîne mu d'immunoglobulines à la membrane) ; la présence d'un chromosome de Philadelphie et/ou d'un transcrit bcr-abl (ainsi que de rares LAL T nup-abl) doit être reconnue dans la première semaine en vue d'un traitement d'induction ciblé.

Des traitements adaptés

Le traitement est conduit au sein d'unités spécialisées, si possible dans le cadre d'essais contrôlés. Les soins de support et de réanimation hématologiques, la préservation de la fertilité, la prise en charge des problématiques psychosociales en sont indissociables.

LAL/LL de type Burkitt

La prévention des troubles métaboliques par uricolytiques et hydratation abondante doit être immédiatement entreprise en prévention du syndrome de lyse tumorale,⁴ fréquent dans cette maladie de cinétique proliférative rapide, et de haute cortico- et chimiosensibilité. Alcalinisation et apports calciques sont à éviter en cas d'hyperphosphorémie. La chimiothérapie est instaurée de manière progressive : on administre volontiers en urgence une séquence de cytoréduction peu intensive (prednisone, cyclophosphamide, vincristine). Par la suite, les chimiothérapies modernes appliquées tout d'abord chez l'enfant ont permis de guérir 50 % des adultes atteints de cette maladie, autrefois fatale à court terme. Les schémas les plus utilisés aux États-Unis